

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
9 août 2001 (09.08.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/56353 A2

(51) Classification internationale des brevets : Non classée

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/00959

(22) Date de dépôt international : 30 mars 2001 (30.03.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/04112 31 mars 2000 (31.03.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : ADIR
ET COMPAGNIE [FR/FR]; 1, rue Carle Hébert, F-92415
Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : SOUVIE,
Jean-Claude [FR/FR]; 36, avenue Foch, F-76600 Le
Havre (FR).

(74) Représentant commun : ADIR ET COMPAGNIE; 1,
rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasienn
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

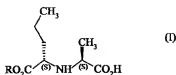
Publiée :

- sur requête du déposant, avant l'expiration du délai men-
tionné à l'article 21.2(a)
- sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport
- sans classification; titre et abrégé non vérifiés par l'admin-
istration chargée de la recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL METHOD FOR SYNTHESIS OF N-[(S)-1-CARBOXYBUTYL]-(S)-ALANINE ESTERS AND USE IN SYN-
THESIS OF PERINDOPRIL

(54) Titre : NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DES ESTERS DE LA N-[(S)-1-CARBOXYBUTYL]-(S)-ALANINE ET AP-
PLICATION A LA SYNTHÈSE DU PERINDOPRIL



(57) Abstract: The invention concerns a stereoselective method for industrial synthesis of derivatives of formula (I) wherein R represents a linear or branched C₁-C₆ alkyl group. The invention is useful for the synthesis of perindopril and pharmaceutically acceptable salts thereof.

(57) Abrégé : Procédé stéréosélectif de synthèse industrielle de dérivés de formule (I), dans laquelle R représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié. Application à la synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

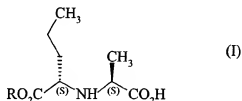
WO 01/56353 A2

- 1 -

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DES ESTERS
DE LA N-[(S)-1-CARBOXYBUTYL]-(S)-ALANINE
ET APPLICATION A LA SYNTHESE DU PERINDOPRIL**

La présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle des esters de la
5 N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine, et leur application à la synthèse industrielle du
perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

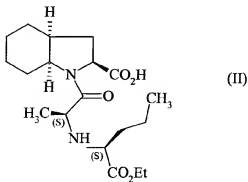
Plus spécifiquement, la présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse
industrielle des dérivés de formule (I) :



10 dans laquelle R représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base minéral(e) ou organique.

Les composés de formule (I) obtenus selon le procédé de l'invention sont utiles dans la
synthèse du perindopril de formule (II) :



15 ainsi que dans celle de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le perindopril, ainsi que ses sels, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir accéder à l'intermédiaire de formule (I) avec un procédé de synthèse industrielle performant, permettant notamment l'obtention sélective du diastéréoisomère (S,S) avec un bon rendement et une excellente pureté, mais également facilement transposable à l'échelle industrielle.

Quelques méthodes de préparation des composés de formule (I) sont déjà connues. Toutefois, ces procédés présentent des inconvénients importants à l'échelle industrielle :

— Le journal Tet. Lett. 1982, 23 (16), 1677-80 décrit l'obtention d'un dérivé de formule (I) (R = éthyle) par réaction dans l'éthanol du 2-oxovalérate d'éthyle avec l'ester tert-butylique de l'alanine en présence de cyanoborohydrure de sodium. Mais cet agent réducteur est particulièrement toxique, très hygroscopique et difficilement manipulable à l'échelle industrielle.

— Le brevet EP 0 309 324 décrit l'accès à un composé de formule (I) (R = éthyle) par réaction dans le diméthylformamide de l'ester benzylique de l'alanine avec l' α -bromovalérate d'éthyle en présence de triéthylamine. Les inconvénients majeurs de ce procédé sont le nombre important d'étapes et le faible rendement en isomère (S,S). En effet, la réaction n'étant pas diastéréosélective, on est obligé, pour accéder à l'isomère

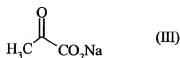
(S,S) pur, de rajouter une étape de purification par cristallisation fractionnée en présence d'acide maléique.

- 5 - Les brevets EP 0 308 340 et EP 0 308 341 décrivent l'accès à un composé de formule (I) (R = éthyle) par réaction dans l'eau du chlorhydrate de norvalinate d'éthyle avec l'acide pyruvique en présence d'hydrogène, de charbon palladié et de soude. L'isolement du produit brut se fait ensuite par évaporation de l'eau, puis de l'éthanol est ajouté pour précipiter le chlorure de sodium formé pendant la réaction. Après filtration, la solution éthanolique obtenue est évaporée et le résidu est recristallisé dans l'acétonitrile.
- 10 Ce procédé présente l'avantage de conduire au composé de formule (I) avec une excellente pureté optique : seul le diastéréoisomère (S, S) cristallise dans ces conditions. De plus, l'utilisation comme réactif de l'acide pyruvique, produit naturel, peu coûteux et industriellement disponible, et celle de l'eau comme solvant de réaction, est particulièrement avantageuse.
- 15 Par contre, ce procédé présente aussi un inconvénient qui rend sa mise en œuvre particulièrement laborieuse à l'échelle industrielle : l'isolement du produit de réaction passe en effet par l'évaporation d'une grande quantité d'eau, puis nécessite une série d'opérations (ajout d'un premier solvant organique, filtration, évaporation puis recristallisation dans un deuxième solvant organique) pour arriver au produit
- 20 chimiquement et optiquement pur.

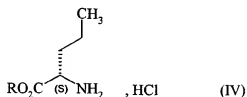
La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industrielle des dérivés de formule (I), qui combine les avantages de la réaction d'hydrogénation en milieu aqueux avec un isolement particulièrement rapide et simple à mettre en œuvre à l'échelle industrielle.

- 25 Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on condense le pyruvate de sodium de formule (III) :

- 4 -



avec un composé de formule (IV) :



5 dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I),

sous hydrogénation catalysée par le charbon palladié à 5 %,
dans l'eau,

sous une pression comprise entre 1 et 20 bars, préférentiellement entre 1 et 5 bars,
à une température comprise entre 10 et 60°C, préférentiellement entre 10 et 40°C,

10 en présence d'une quantité de soude comprise entre 0,1 et 0,2 mole par mole de dérivé de
formule (IV) utilisé, pour conduire directement, après acidification du milieu réactionnel à
pH compris entre 2,8 et 4,5, préférentiellement entre 3 et 3,5, suivie d'une filtration, au
dérivé de formule (I) optiquement pur.

- Une pression faible en hydrogène permet de façon inattendue d'obtenir un rendement et
15 une pureté chimique et énantiomérique aussi bons qu'en effectuant la réaction à
pression élevée.

- De manière surprenante, la simple précipitation après acidification du milieu
réactionnel aqueux conduit au seul isomère (S, S) avec une bonne pureté chimique et
une excellente pureté énantiomérique.

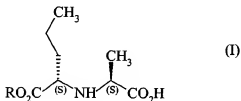
20 L'étape de recristallisation peut donc être supprimée, ce qui rend l'isolement
particulièrement rapide et simple à mettre en œuvre à l'échelle industrielle.

L'exemple ci-dessous illustre l'invention, mais ne la limite en aucune façon.

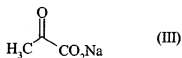
Exemple : N-[(S)-Carbéthoxy-1-butyl]-(S)-alanine

Dans une cuve équipée d'un agitateur, placer 3 kg de chlorhydrate de S-norvalinate d'éthyle en solution dans l'eau, 0,6 l d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 4N et
5 2 kg de pyruvate de sodium. Dans un appareil à hydrogéner, placer du charbon palladié à 5 % en suspension dans l'eau, puis la solution précédemment obtenue. Hydrogéner sous pression de 1,2 bar à 35°C jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène. Eliminer le catalyseur par filtration, puis ajouter au filtrat de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 3,1. Refroidir entre 0 et 5°C, puis récolter le solide obtenu par
10 filtration. Laver le gâteau par l'acétonitrile glacé et sécher en étuve ventilée à 40°C jusqu'à poids constant.

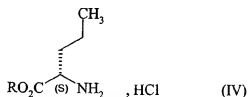
La N-[(S)-Carbéthoxy-1-butyl]-(S)-alanine est ainsi obtenue avec un rendement de 62%, une pureté chimique de 95% et une pureté énantiométrique supérieure à 99%.

REVENDICATIONS**1. Procédé de synthèse industrielle des composés de formule (I)**

5 dans laquelle R représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, caractérisé en ce que l'on condense le pyruvate de sodium de formule (III) :



avec un composé de formule (IV) :



dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I),

10 sous hydrogénation catalysée par le charbon palladié à 5 %,
dans l'eau,
sous une pression comprise entre 1 et 20 bars,
à une température comprise entre 10 et 60°C,

- 7 -

en présence d'une quantité de soude comprise entre 0,1 et 0,2 mole par mole de dérivé de formule (IV) utilisé, pour conduire directement, après acidification du milieu réactionnel à pH compris entre 2,8 et 4,5, suivie d'une filtration, au dérivé de formule (I) optiquement pur.

- 5 2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, permettant l'obtention du dérivé de formule (I) dans laquelle R représente le groupement éthyle.
3. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la pression d'hydrogénation est comprise entre 1 et 5 bars.
4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce
10 que la température d'hydrogénation est comprise entre 10 et 40°C.
5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le pH après acidification est compris entre 3 et 3,5.
6. Utilisation d'un dérivé de formule (I) obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la synthèse du perindopril ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables.